

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2000-212088

(43)Date of publication of application : 02.08.2000

(51)Int.Cl.

A61K 31/522

A61K 9/08

A61P 31/12

A61K 47/02

A61K 47/16

A61K 47/22

(21)Application number : 11-018778

(71)Applicant : KOBAYASHI KAKO KK

(22)Date of filing : 27.01.1999

(72)Inventor : TERAMAE JUNYA
HASATANI JUNJI
OGAWA YOKO
YAMAGUCHI HIROTAKE

(54) AQUEOUS SOLUTION OF SLIGHTLY SOLUBLE ANTIVIRAL AGENT

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a stable water-soluble solution of a slightly soluble antiviral agent, not causing crystal deposition over a long period in a state of water solution, especially in the vicinity of the neutrality and capable of using as a liquid for external use, e.g. eye drop or nasal drop or a liquid for internal use.

SOLUTION: This water-soluble solution of slightly soluble antiviral agent is an aqueous solution of 9-[(2-hydroxyethoxy)methyl]-guanine or its salt and contains one or two or more kinds of solubilizers selected from a group comprising nicotinamide, L-arginine and magnesium chloride.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

05.01.2006

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the
examiner's decision of rejection or application converted
registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of
rejection][Date of requesting appeal against examiner's decision of
rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号
特開2000-212088
(P2000-212088A)

(43) 公開日 平成12年8月2日 (2000.8.2)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/522 9/08		A 6 1 K 31/52 9/08	6 0 1 4 C 0 7 6 E 4 C 0 8 6 U
A 6 1 P 31/12 A 6 1 K 47/02		31/00 47/02	6 3 1 H G

審査請求 未請求 請求項の数 4 O L (全 8 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平11-18778

(22) 出願日 平成11年1月27日 (1999.1.27)

(71) 出願人 393016952

小林化工株式会社

福井県坂井郡金津町市姫二丁目26番17号

(72) 発明者 寺前 順也

福井県坂井郡金津町市姫二丁目26番17号

小林化工株式会社内

(72) 発明者 波佐谷 順二

福井県坂井郡金津町市姫二丁目26番17号

小林化工株式会社内

(74) 代理人 100091247

弁理士 小林 雅人 (外1名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 難溶性抗ウイルス剤の水溶液

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 従来技術の難点を解消し、特に中性付近の水溶液の状態、長期に亘って結晶析出の起ることがない、点眼剤、点鼻薬等の外用液剤又は内用液剤としても用いることができる、安定な難溶性抗ウイルス剤の水溶液を提供する。

【解決手段】 本発明の難溶性抗ウイルス剤水溶液の構成は、9-[(2-ヒドロキシエトキシ)メチル]グアニン又はその塩類の水溶液であって、ニコチン酸アミド、L-アルギニン及び塩化マグネシウムよりなる群より選ばれた1種類或いは2種類以上の溶解補助剤を含有することを特徴とする。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 9-〔(2-ヒドロキシエトキシ)メチル〕グアニン又はその塩類の水溶液であって、溶解補助剤としてニコチン酸アミドを含有することを特徴とする難溶性抗ウイルス剤の水溶液。

【請求項2】 9-〔(2-ヒドロキシエトキシ)メチル〕グアニン又はその塩類の水溶液であって、溶解補助剤としてL-アルギニン含有することを特徴とする難溶性抗ウイルス剤の水溶液。

【請求項3】 9-〔(2-ヒドロキシエトキシ)メチル〕グアニン又はその塩類の水溶液であって、溶解補助剤として塩化マグネシウム含有することを特徴とする難溶性抗ウイルス剤の水溶液。

【請求項4】 9-〔(2-ヒドロキシエトキシ)メチル〕グアニン又はその塩類の水溶液であって、ニコチン酸アミド、L-アルギニン及び塩化マグネシウムよりなる群より選ばれた1種類乃至3種類の溶解補助剤を含有することを特徴とする難溶性抗ウイルス剤の水溶液。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、安定性に優れた難溶性抗ウイルス剤の水溶液に関するものである。

【0002】

【従来の技術】9-〔(2-ヒドロキシエトキシ)メチル〕グアニン(以下、アシクロビルという)は、ブリン骨格を有する抗ウイルス剤であり、ヘルペス群ウイルスに強い抗ウイルス作用を有し、単純ヘルペスウイルス及び水痘・帯状疱疹ウイルスに起因する感染症の治療剤として有効な薬物である。

【0003】しかしながら、アシクロビルは、強酸及び強アルカリには可溶であるが、水には溶けにくく、更に短期間に結晶が析出してくるため長期保存も困難であり、このため、溶液としない眼軟膏剤は開発されているものの、特に中性付近におけるアシクロビルの安定な水溶液の提供は困難とされていた。

【0004】このような難点への対策として、薬効に影響を及ぼさない範囲でアシクロビルの構造の一部を変えた可溶性誘導体、例えばモノホスフェート体として液剤(眼科用溶液、注射溶液)とする方法(特開昭53-108999号公報参照)や、最近では、溶解補助剤としてポリビニルピロリドンを用いた水溶液製剤(特開平8-268892号公報参照)が提案されている。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、アシクロビルの構造の一部を変えた可溶性誘導体として液剤とする方法には、装置や設備等で多大の費用を必要とするという難点があり、実用的ではない。

【0006】又、溶解補助剤としてポリビニルピロリドンを用いた水溶液製剤には、本発明の発明者等の追試によれば、冷蔵庫内で保存しても約2週間でアシクロビル

の結晶が析出し、従って、冬季等の低温での保存には耐えることができず、ポリビニルピロリドンの濃度を濃くすれば、結晶の析出が遅延されるものの、この場合は粘性が強くなって使用に支障が生じるという問題のあることが判明している。

【0007】このような事情から、例えばヘルペス群ウイルス感染症に対して点眼剤、点鼻薬等として容易に使用でき、且つ、低温で長期間に亘って安定に保存をすることができる、アシクロビルの中性付近における水溶液の開発が望まれている。

【0008】本発明は、上記のような従来技術の難点を解消し、特に中性付近の水溶液の状態、長期に亘って結晶析出の起ることがない、点眼剤、点鼻薬等の外用液剤又は内用液剤としても用いることができる、安定な難溶性抗ウイルス剤の水溶液を提供することを目的となされた。

【0009】

【課題を解決するための手段】上記目的を達成するために本発明が採用した難溶性抗ウイルス剤水溶液の構成は、9-〔(2-ヒドロキシエトキシ)メチル〕グアニン又はその塩類の水溶液であって、ニコチン酸アミド、L-アルギニン及び塩化マグネシウムよりなる群より選ばれた1種類或いは2種類以上の溶解補助剤を含有することを特徴とするものである。

【0010】

【発明の実施の態様】以下、本発明について詳細に説明する。

【0011】本発明の難溶性抗ウイルス剤の水溶液における主成分は、上記の9-〔(2-ヒドロキシエトキシ)メチル〕グアニン、即ちアシクロビル、又は、その塩類であり、この塩類としては、例えば、塩酸、リン酸等の鉱酸の塩、マレイン酸、メタンスルホン酸等の有機酸の塩、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属或いはアルカリ土類金属の塩等を挙げることができる。

【0012】このアシクロビルについては、すでに説明した通り、強酸及び強アルカリには可溶であるが、水には溶けにくく、更に短期間に結晶が析出してくるため長期保存も困難であることが知られており、水に対する溶解度は、4℃において0.03g/100ml、25℃において0.12g/100mlである。

【0013】一方、難溶性の薬物を可溶化するためには種々の手段が用いられるが、化学構造を変えることなく、他成分を添加することにより可溶化する目的で使用添加物を溶解補助剤といい、本発明の難溶性抗ウイルス剤の水溶液も、この溶解補助剤によりアシクロビルを可溶化するものである。

【0014】本発明の発明者等は、溶解補助剤としての使用が知られている化合物を含めた各種添加物を用いて、長期に亘って結晶析出が起らない安定なアシクロビルの水溶液を開発するために鋭意研究を重ねたが、い

ずれの添加物を使用した水溶液も、4℃の保存条件において短期間に結晶が析出し、安定な水溶液を製することができなかった。

【0015】しかしながら、研究を続行したところ、以外にもニコチン酸アミド、L-アルギニン又は塩化マグネシウムを添加することにより、長期に亘って結晶析出が起こらない安定なアシクロビルの水溶液を得ることができ、更に研究を続けた結果、本発明を完成させたものである。

【0016】即ち、本発明で使用する溶解補助剤の第1は、ニコチン酸アミドであり、この添加量としては、例えば2%w/v以上という範囲を挙げることができる。

【0017】又、本発明で使用する溶解補助剤の第2は、L-アルギニンであり、この添加量としては、例えば5%w/v以上という範囲を挙げることができる。

【0018】更に、本発明で使用する溶解補助剤の第3は、塩化マグネシウムであり、この添加量としては、例えば5%w/v以上という範囲を挙げることができる。

【0019】更に又、本発明で使用する溶解補助剤としては、上記ニコチン酸アミド、L-アルギニン及び塩化マグネシウムから適宜に選ばれた2種類を使用しても、ニコチン酸アミド、L-アルギニン及び塩化マグネシウムの3種類を使用してもよく、2種類以上の溶解補助剤を併用した場合は、単独で添加するよりもそれぞれの溶解補助剤の使用量が少量で済み、且つ、長期間に亘って安定な水溶液が得られる傾向にある。

【0020】尚、いずれの溶解補助剤或いはその組み合わせについても、あまりに多量に添加すると抗ウイルス剤としての薬理作用に悪影響を与えてしまうことも予想されるので、その添加量の上限としては、薬理的に許容される量、或いは、所望の濃度までアシクロビルが溶解する量となる。

【0021】本発明の難溶性抗ウイルス剤の水溶液を製造するには、上記アシクロビル及び1乃至3種類の溶解補助剤を使用し、一般的な液剤の製造方法に従えばよ

実施例1

水溶液処方(100mL)

アシクロビル	100 (mg)
ニコチン酸アミド	2000 (mg)
エデト酸ナトリウム	100 (mg)
亜硫酸水素ナトリウム	100 (mg)
水酸化ナトリウム	適量
精製水	適量

計

100 (mL)

【0028】アシクロビル100mgを、約60℃に加熱した精製水約50mLに溶解した。室温まで冷却した後、ニコチン酸アミド2gを加えて溶解し、更に、エデト酸ナトリウム100mg及び亜硫酸水素ナトリウム100mgを加えて溶解した。この液に、水酸化ナトリウ

*く、このようにして得られる本発明の難溶性抗ウイルス剤の水溶液においては、アシクロビルを例えば0.2%W/Vまで溶解させることができるが、低温(4℃)での長期間に亘る安定性を保つには、アシクロビルの濃度を0.1%w/vとすることが好ましい

【0022】尚、本発明の難溶性抗ウイルス剤の水溶液に対し、エデト酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、リン酸二水素カリウム、ヨウ化カリウム、ソルビン酸カリウム、リン酸ピリドキサル、塩酸ピリドキシン等の第三物質を添加することによって、上記1乃至3種類の溶解補助剤の効果に加え、更に安定性を向上することができる。

【0023】又、本発明の難溶性抗ウイルス剤の水溶液には、その製剤上の必要性に応じ、上記エデト酸ナトリウム等以外の安定化剤、緩衝剤、等張化剤、保存剤等を添加することもできる。

【0024】

【作用】本発明の難溶性抗ウイルス剤の水溶液において、アシクロビルの結晶化がどのようにして防止されるのかは必ずしも明確ではないが、水溶液中での難溶性物質(アシクロビル)と溶解補助剤との分子間に起こるある特殊な相互作用が、これら異種分子間の親和性を増加させてある種の結合を導き、ここに生成した複合体(Complex)が可溶性であるために溶解度が増加し、同時にこれが安定化に寄与し、そのために本発明の難溶性抗ウイルス剤の水溶液は、結晶が析出しやすい低温においても安定性に優れているものと推測される

【0025】以下、実施例により本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0026】安定性試験としては、冷蔵庫内或いは冬の保存を想定した4℃、及び、日常温度における保存を想定した25℃において、1年間の試験を行った。又、夏期の保存を想定した40℃、6ヶ月間の保存試験も行い、医薬品として要求される安定性を確認した。

【0027】

ム水溶液を少量ずつ加えて、pHを8.0に調節し、精製水を加えて100mLとした。

【0029】作製直後のアシクロビル含量を100%とした場合の各種安定性試験の結果を表1に示した。

【0030】

【表1】

実施例1の水溶液の安定性試験結果

保存条件	性 状	純度試験(分解物)	アシクロピルの残存率 (%)
作製直後	無色澄明の液	未検出	100.0
4℃, 6ヶ月	変化なし	未検出	99.5
4℃, 7ヶ月	結晶析出	—	—
25℃, 1年	変化なし	未検出	98.7
40℃, 6ヶ月	変化なし	未検出	99.2

【0031】作製した直後の水溶液は、無色澄明で、4℃では7ヶ月を経過した時点で結晶析出が認められたが、4℃及び40℃で6ヶ月間、及び、25℃で1年間保存しても、いずれも性状の変化、分解物、含有量の低*

*下は認められず、後述する比較用水溶液と比して著しく優れたものであった。

【0032】

実施例2

水溶液処方(100mL)

アシクロピル	100 (mg)
L-アルギニン	5000 (mg)
エデト酸ナトリウム	100 (mg)
亜硫酸水素ナトリウム	100 (mg)
塩酸	適量
精製水	適量

計

100 (mL)

【0033】アシクロピル100mgを、約60℃に加熱した精製水約50mLに溶解した。室温まで冷却した後、L-アルギニン5gを加えて溶解し、更に、エデト酸ナトリウム100mg及び亜硫酸水素ナトリウム100mgを加えて溶解した。この液に、塩酸水溶液を少量ずつ加えて、pHを8.0に調節し、精製水を加えて1*

※00mLとした。

【0034】作製直後のアシクロピル含量を100%とした場合の各種安定性試験の結果を表2に示した。

【0035】

【表2】

実施例2の水溶液の安定性試験結果

保存条件	性 状	純度試験(分解物)	アシクロピルの残存率 (%)
作製直後	無色澄明の液	未検出	100.0
4℃, 6ヶ月	変化なし	未検出	100.1
4℃, 7ヶ月	結晶析出	—	—
25℃, 1年	変化なし	未検出	99.5
40℃, 6ヶ月	変化なし	未検出	99.4

【0036】作製した直後の水溶液は、無色澄明で、4℃では7ヶ月を経過した時点で結晶析出が認められたが、4℃及び40℃で6ヶ月間、及び、25℃で1年間保存しても、いずれも性状の変化、分解物、含量低下は★

★認められず、後述する比較用水溶液と比して著しく優れたものであった。

【0037】

実施例3

水溶液処方(100mL)

アシクロピル	100 (mg)
塩化マグネシウム	10000 (mg)
エデト酸ナトリウム	100 (mg)
亜硫酸水素ナトリウム	100 (mg)
水酸化ナトリウム	適量
精製水	適量

計

100 (mL)

【0038】アシクロピル100mgを、約60℃に加熱した精製水約50mLに溶解した。室温まで冷却した

後、塩化マグネシウム10gを加えて溶解し、更に、エデト酸ナトリウム100mg及び亜硫酸水素ナトリウム100mgを加えて溶解した。この液に、水酸化ナトリウム水溶液を少量ずつ加えて、pHを8.0に調節し、精製水を加えて100mLとした。

*

実施例3の水溶液の安定性試験結果

保存条件	性 状	純度試験(分解物)	アシクロピルの残存率(%)
作製直後	無色澄明の液	未検出	100.0
4℃, 1年	変化なし	未検出	99.3
25℃, 1年	変化なし	未検出	99.9
40℃, 6ヶ月	変化なし	未検出	99.5

【0041】作製した直後の水溶液は、無色澄明で、40℃で6ヶ月間、4℃及び25℃で1年間保存しても、いずれも性状の変化、分解物、含量低下は認められず、※

*【0039】作製直後のアシクロピル含量を100%とした場合の各種安定性試験の結果を表3に示した。

【0040】

【表3】

※後述する比較用水溶液と比して著しく優れたものであった。

【0042】

実施例4

水溶液処方(100mL)

アシクロピル	100 (mg)
ニコチン酸アミド	1000 (mg)
塩化マグネシウム	2000 (mg)
エデト酸ナトリウム	100 (mg)
亜硫酸水素ナトリウム	100 (mg)
ホウ砂	適量
精製水	適量

計

100 (mL)

【0043】アシクロピル100mgを、約60℃に加熱した精製水約50mLに溶解した。室温まで冷却した後、ニコチン酸アミド1g及び塩化マグネシウム2gを加えて溶解し、更に、エデト酸ナトリウム100mg及び亜硫酸水素ナトリウム100mgを加えて溶解した。この液に、ホウ砂水溶液を少量ずつ加えて、pHを8.0に調節し、精製水を加えて100mLとした。

★

★0に調節し、精製水を加えて100mLとした。

【0044】作製直後のアシクロピル含量を100%とした場合の各種安定性試験の結果を表4に示した。

【0045】

【表4】

実施例4の水溶液の安定性試験結果

保存条件	性 状	純度試験(分解物)	アシクロピルの残存率(%)
作製直後	無色澄明の液	未検出	100.0
4℃, 1年	変化なし	未検出	99.0
25℃, 1年	変化なし	未検出	99.8
40℃, 6ヶ月	変化なし	未検出	101.4

【0046】作製した直後の水溶液は、無色澄明で、40℃で6ヶ月間、4℃及び25℃で1年間保存しても、いずれも性状の変化、分解物、含量低下は認められず、☆40

☆後述する比較用水溶液と比して著しく優れたものであった。

【0047】

実施例5

水溶液処方(100mL)

アシクロピル	100 (mg)
ニコチン酸アミド	2000 (mg)
L-アルギニン	500 (mg)
エデト酸ナトリウム	100 (mg)
亜硫酸水素ナトリウム	100 (mg)
ホウ酸	適量
精製水	適量

計

100 (mL)

【0048】アシクロビル100mgを、約60℃に加熱した精製水約50mLに溶解した。室温まで冷却した後、ニコチン酸アミド2g及びL-アルギニン500mgを加えて溶解し、更に、エデト酸ナトリウム100mg及び亜硫酸水素ナトリウム100mgを加えて溶解した。この液に、ホウ酸水溶液を少量ずつ加えて、pHを*

* 8.0に調節し、精製水を加えて100mLとした。

【0049】作製直後のアシクロビル含量を100%とした場合の各種安定性試験の結果を表5に示した。

【0050】

【表5】

実施例5の水溶液の安定性試験結果

保存条件	性 状	純度試験(分解物)	アシクロビルの残存率 (%)
作製直後	無色澄明の液	未検出	100.0
4℃, 1年	変化なし	未検出	99.2
25℃, 1年	変化なし	未検出	98.9
40℃, 6ヶ月	変化なし	未検出	99.5

【0051】作製した直後の水溶液は、無色澄明で、40℃で6ヶ月間、4℃及び25℃で1年間保存しても、いずれも性状の変化、分解物、含量低下は認められず、※

※後述する比較用水溶液と比して著しく優れたものであった。

【0052】

実施例6

水溶液処方(100mL)

アシクロビル	100 (mg)
L-アルギニン	2000 (mg)
塩化マグネシウム	1000 (mg)
リン酸ピリドキサル	100 (mg)
エデト酸ナトリウム	100 (mg)
亜硫酸水素ナトリウム	100 (mg)
ホウ酸	適量
精製水	適量

計

100 (mL)

【0053】アシクロビル100mgを、約60℃に加熱した精製水約50mLに溶解した。室温まで冷却した後、L-アルギニン2g、塩化マグネシウム1g及びリン酸ピリドキサル100mgを加えて溶解し、更に、エデト酸ナトリウム100mg及び亜硫酸水素ナトリウム100mgを加えて溶解した。この液に、ホウ酸水溶液

★液を少量ずつ加えて、pHを8.0に調節し、精製水を加えて100mLとした。

【0054】作製直後のアシクロビル含量を100%とした場合の各種安定性試験の結果を表6に示した。

【0055】

【表6】

実施例6の水溶液の安定性試験結果

保存条件	性 状	純度試験(分解物)	アシクロビルの残存率 (%)
作製直後	黄色澄明の液	未検出	100.0
4℃, 1年	変化なし	未検出	100.8
25℃, 1年	変化なし	未検出	99.3
40℃, 6ヶ月	変化なし	未検出	100.3

【0056】作製した直後の水溶液は、黄色澄明で、40℃で6ヶ月間、4℃及び25℃で1年間保存しても、いずれも性状の変化、分解物、含量低下は認められず、☆

☆後述する比較用水溶液と比して著しく優れたものであった。

【0057】

実施例7

水溶液処方(100mL)

アシクロビル	100 (mg)
ニコチン酸アミド	1000 (mg)
L-アルギニン	1000 (mg)
塩化マグネシウム	1000 (mg)
エデト酸ナトリウム	100 (mg)

亜硫酸水素ナトリウム	100 (mg)
ホウ酸	適量
精製水	適量

計 100 (mL)

【0058】アシクロビル100mgを、約60℃に加熱した精製水約50mLに溶解した。室温まで冷却した後、ニコチン酸アミド1g、L-アルギニン1g及び塩化マグネシウム1gを加えて溶解し、更に、エデト酸ナトリウム100mg及び亜硫酸水素ナトリウム100mgを加えて溶解した。この液に、ホウ酸水溶液を少量ずつ

*つ加えて、pHを8.0に調節し、精製水を加えて100mLとした。

【0059】作製直後のアシクロビル含量を100%とした場合の各種安定性試験の結果を表7に示した。

【0060】

【表7】

実施例7の水溶液の安定性試験結果

保存条件	性 状	純度試験(分解物)	アシクロビルの残存率 (%)
作製直後	無色澄明の液	未検出	100.0
4℃, 1年	変化なし	未検出	101.5
25℃, 1年	変化なし	未検出	99.8
40℃, 6ヶ月	変化なし	未検出	100.1

【0061】作製した直後の水溶液は、無色澄明で、40℃で6ヶ月間、4℃及び25℃で1年間保存しても、いずれも性状の変化、分解物、含量低下は認められず、※20

※後述する比較用水溶液と比して著しく優れたものであった。

【0062】

比較例1

水溶液処方 (100mL)

アシクロビル	100 (mg)
水酸化ナトリウム	適量
塩酸	適量
精製水	適量

計 100 (mL)

【0063】アシクロビル100mgを、約60℃に加熱した精製水約50mLに溶解した。室温まで冷却した後、水酸化ナトリウム水溶液及び塩酸水溶液を少量ずつ加えて、pHを8.0に調節し、精製水を加えて100mLとした。

★室温まで冷却した後、以下の表8に示す溶解補助剤それぞれ5g加えて溶解し、更に、水酸化ナトリウム水溶液及び塩酸水溶液を少量ずつ加えて、pHを8.0に調節し、精製水を加えて100mLとした。

【0064】作製した直後の水溶液は、無色澄明で、溶解補助剤が添加されていないため、4℃では翌日、又、25℃では約1ヶ月で結晶の析出が認められ、製品としての品質が保持できないものであった。

【0066】作製した水溶液を4℃で保管したところ、すべての溶液に関し、以下の表8に示す日数で結晶の析出が認められ、製品としての品質が保持できないものであった。

【0067】

【表8】

【0065】比較例2乃至11アシクロビル100mgを、約60℃に加熱した精製水約50mLに溶解した。★

比較例	溶解補助剤	結晶析出期間 (日)
2	5% ポリソルベート80	3
3	5% ステアリン酸ポリオキシル40	3
4	5% グリセリン	3
5	5% プロピレングリコール	4
6	5% ポリビニルアルコール	5
7	5% ポリビニルピロリドン K30	2
8	5% エチル尿素	10
9	5% アミノ酢酸	2
10	5% 臭化カリウム	5
11	5% クエン酸ナトリウム	4

【0068】上記実施例及び比較例の結果より、ニコチン酸アミド、L-アルギニン、塩化マグネシウムの溶解補助剤を用いた難溶性抗ウイルス剤、アシクロビルの水溶液においては、一般的な保存条件下で長期間にわたって安定に保存し得ることが確認でき、製品としての価値が十分期待できるものであることがわかった。

【0069】又、実施例4～7に示したように、2種類*

*以上の溶解補助剤を組み合わせる使用することにより、それぞれの溶解補助剤を単独で使用する場合よりも添加量を低減させることができる。

【0070】以上より、本発明は、比較用水溶液よりも明らかにアシクロビルの結晶化を抑制することができ、特に結晶が析出しやすい低温でも、長期間に亘って安定な難溶性抗ウイルス剤の水溶液を提供するものである。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	タームコード (参考)
A 6 1 K 47/16		A 6 1 K 47/16	G
47/22		47/22	G
(72)発明者 小川 洋子		F ターム (参考)	4C076 AA12 BB24 BB26 CC35 DD22E
福井県坂井郡金津町市姫二丁目26番17号			DD23 DD24 DD30 DD51 DD51E
小林化工株式会社内			DD60E DD63 FF15
(72)発明者 山口 裕隆			4C086 AA01 CB07 MA02 MA05 MA17
福井県坂井郡金津町市姫二丁目26番17号			NA02 ZB33
小林化工株式会社内			